

Mestrado Integrado em Medicina

# Nefropatia HIV: Etiopatogenia e Tratamento

## Atualizações na era dos antirretrovirais

Diogo Miguel Teixeira Mota



2018



# **NEFROPATIA HIV: ETIOPATOGENIA E TRATAMENTO**

Atualizações na era dos antirretrovirais

Artigo de Revisão Bibliográfica

## **Autor**

Diogo Miguel Teixeira Mota

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: diogomtm94@gmail.com

## **Orientadora**

Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva, MD, PhD

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,  
Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital  
de Santo António

Porto, Maio de 2018

**Autor**

Diogo Miguel Teixeira Mota

*Diogo Miguel Teixeira Mota*

---

**Orientadora**

Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

*[Handwritten signature]*

---

Maio de 2018

## Resumo

A introdução da terapêutica antirretroviral (TARV) mudou o paradigma associado à infecção pelo HIV, passando de uma infecção com uma elevada taxa de mortalidade para uma doença crónica, o que levou a alterações recentes na abordagem do doente renal com HIV. A presente revisão bibliográfica foca-se nos avanços no conhecimento da etiopatogenia e tratamento, com particular incidência na literatura disponível nos últimos dez anos, onde estão mais presentes as alterações na abordagem da doença, desde a introdução dos antirretrovirais.

O conhecimento aprofundado da etiopatogenia da Nefropatia associada ao HIV (HIVAN) sustenta as atitudes terapêuticas que têm vindo a ser tomadas nestes doentes. A identificação da replicação do HIV a nível renal como ponto fulcral da patogenia está na base da diminuição da incidência da HIVAN após a introdução da TARV. O papel bem definido de muitas das proteínas do HIV ainda não está estabelecido, tal como o papel de certas proteínas dos podócitos, que poderão vir a ser alvos terapêuticos no futuro próximo.

O tratamento com antirretrovirais diminui tanto a incidência da HIVAN, como previne a sua progressão para doença renal crónica terminal (DRCT) e pode até mesmo melhorar a função renal, mas há que ter em consideração os efeitos nefrotóxicos de alguns dos antirretrovirais, e os ajustes à função renal que podem ser necessários.

Nos casos de DRCT, a terapêutica de substituição renal acaba por ser imperativa. Relativamente à diálise, esta melhora a sobrevivência dos doentes, independentemente da modalidade escolhida. Nos últimos anos, o transplante renal nos doentes infetados por HIV passou de uma contraindicação absoluta a uma opção viável, quando os doentes se encontravam estáveis sobre TARV, com taxas de sobrevivência superiores à dos doentes mantidos em diálise. No entanto, continua associado a muitas complicações, pelo que uma seleção criteriosa dos candidatos e instituição de terapêutica imunossupressora adequada, tendo em conta as possíveis interações medicamentosas com a TARV, são fundamentais para o sucesso do transplante. A possibilidade de usar doadores de rim HIV positivos para estes receptores HIV positivos é também alvo de estudo atual, contudo estudos adicionais são ainda necessários.

Em suma, nos últimos anos tem-se assistido a um progresso no conhecimento da etiopatogenia da doença, que permitirá, no futuro, um tratamento mais adequado da população infetada pelo HIV.

**Palavras-chave:** Nefropatia associada ao HIV; HIV; Doença renal; Terapêutica antirretroviral; Transplante renal

## **Abstract**

Introduction of antiretroviral therapy (ART) changed the paradigm associated with HIV infection, from an infection with a high mortality rate to a chronic disease, which led to recent changes in the approach of the patient with kidney disease and HIV. The present literature review focuses on the advances in the knowledge of etiopathogenesis and treatment, particularly based on the literature available in the past ten years, where the changes in the approach of the disease since the introduction of antiretrovirals are more prominent.

The in-depth knowledge of the etiopathogenesis of HIVAN supports the therapeutic attitudes that have been taken in these patients. Identifying HIV replication in the kidney as the focal point of the process underlies the decline in the incidence of HIVAN following the introduction of ART. The specific role of many of the HIV proteins is not yet established, such as the role of certain proteins in the podocytes, which may become therapeutic targets in the near future.

Antiretroviral treatment decreases the incidence of HIVAN and prevents its progression to end stage renal disease (ESRD), and may even improve renal function, but consideration should be given to the nephrotoxic effects of some antiretrovirals, and adjustments to renal function that may be necessary.

In case of ESRD, renal replacement therapy turns out to be imperative. Dialysis improves the survival of patients, regardless of the modality chosen. In recent years, kidney transplantation in HIV-infected patients has changed from an absolute contraindication to a viable option when patients are stable on ART, with higher survival rates when compared to those patients on dialysis. However, it remains associated with many complications, so a careful selection of candidates and an adequate immunosuppressive therapy, taking into account the possible drug interactions with ART, are fundamental to the success of transplantation. The possibility of using HIV-positive kidney donors for these HIV-positive receptors is also the subject of current study, but additional studies are still needed.

In summary, in recent years, there has been a progress in the knowledge of the etiopathogenesis of the disease, which will allow, in the future, a more adequate treatment of the population infected by HIV.

**Keywords:** HIV-Associated Nephropathy; HIV; Kidney Disease; Anti-HIV Agents; Highly Active Antiretroviral Therapy; Kidney transplantation

## Lista de Abreviaturas

APOL1	Apolipoproteína 1
ARA	Antagonista dos Recetores da Angiotensina
ATG	Globulina Anti-timócito
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DRC	Doença Renal Crónica
DRCT	Doença Renal Crónica Terminal
GESF	Glomerulosclerose Segmentar e Focal
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HIVAN	Nefropatia associada ao HIV
HIVCK	Doença renal mediada por imunocomplexos associada ao HIV
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
Int	Inibidor de Integrase
IP	Inibidor da Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos
LRA	Lesão Renal Aguda
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
TARV	Terapêutica antirretroviral
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

## Índice

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de Abreviaturas.....	iii
Introdução / Objetivos.....	1
Metodologia .....	1
A infecção pelo HIV e a doença renal .....	2
Nefropatia associada ao HIV (HIVAN) .....	3
Histopatologia .....	3
Etiopatogenia .....	4
Fatores do vírus .....	4
Fatores do hospedeiro .....	6
Diagnóstico e Clínica .....	7
Doença Renal Crónica no contexto de HIVAN .....	8
Tratamento .....	9
Terapêutica farmacológica .....	9
Terapêutica de substituição renal .....	11
Díalise .....	12
Transplante Renal .....	12
A mudança de paradigma .....	12
Complicações pós-transplante associadas à infecção pelo HIV .....	14
Monitorização pós-transplante.....	17
Critérios para transplante.....	17
Utilização de Dadores HIV positivos.....	18
Conclusão.....	20
Bibliografia .....	22

## **Introdução / Objetivos**

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é considerada um problema de saúde pública a nível mundial. A introdução da terapêutica antirretroviral (TARV) mudou o paradigma associado à infecção pelo HIV, passando de uma infecção com uma elevada taxa de mortalidade para uma doença crónica.

O aumento da esperança de vida dos doentes infetados com HIV associado à TARV levou a alterações recentes na abordagem do doente renal com HIV. Mais doentes com doença renal crónica necessitam de tratamento a longo prazo, tornando-se bastante pertinente um conhecimento aprofundado das opções terapêuticas colocadas nesta situação. A diálise e o transplante são, atualmente, opções válidas no tratamento de alguns doentes, mas que requerem um particular cuidado, considerando o risco inerente às condições a que estes doentes estão expostos.

O trabalho dedicar-se-á à exploração de um tema com grande importância na prática clínica, tendo em conta a incidência de doentes infetados pelo HIV, numa área em constante atualização, e onde, recentemente, certas mudanças na prática foram introduzidas.

Para tal, é pertinente perceber o mecanismo de infecção pelo HIV e a etiopatogenia da nefropatia associada ao HIV, considerando os fatores do vírus e do hospedeiro. As opções terapêuticas disponíveis atualmente serão alvo de revisão, tendo em consideração as suas indicações e contraindicações. Enumera-se, portanto, a terapêutica farmacológica, a diálise e o transplante renal. No que diz respeito ao transplante renal, será necessário perceber a mudança no paradigma provocada pela TARV, nomeadamente, os critérios atualmente definidos para um doente ser candidato a esta opção terapêutica, as complicações associadas quer ao transplante, quer à imunossupressão a que ficam submetidos os doentes pós-transplante. Além da supressão do sistema imune associada a esta condição, várias são as interações medicamentosas descritas entre os imunossupressores e a TARV a que os doentes também estão sujeitos.

## **Metodologia**

Procedeu-se a uma revisão da literatura disponível, atualmente, sobre esta temática, sendo a ferramenta de pesquisa utilizada o *site* de publicação científica da base MEDLINE – PubMed. A pesquisa foi elaborada com base nas palavras-chave, e tendo como assuntos major “Nefropatia HIV” e “Transplante renal”.

Os artigos foram selecionados ou excluídos, de acordo com o conteúdo do seu título e/ou resumo tendo sido selecionados artigos publicados entre 2007 e 2017, na língua



inglesa. Foram consultados maioritariamente artigos originais, incluindo experiências quer em humanos, quer em animais. Também foram incluídos outros artigos de revisão bibliográfica, pela sua particular importância na matéria abordada.

Ao longo da elaboração da dissertação e análise dos artigos originalmente pesquisados, outros artigos relacionados e referenciados foram incluídos na pesquisa, incluindo artigos que não se incluem no limite temporal estabelecido, mas que pela sua pertinência e para contextualização histórica do tema, também foram adicionados à bibliografia.

## **A infeção pelo HIV e a doença renal**

A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi descrita e identificada pela primeira vez na década de 80 do século XX, após a identificação de uma série de indivíduos que apresentavam infeções oportunistas e neoplasias malignas, até então, raramente encontradas na população. Da investigação destes indivíduos, foi possível isolar um retrovírus, que veio a ser designado por vírus da imunodeficiência humana. (1–3)

Atualmente, a infeção pelo HIV é considerada um problema de saúde pública a nível global. Os dados mais recentes apontam para uma população mundial de indivíduos infetados pelo HIV superior a 36 milhões. Estima-se que, em 2016, cerca de 2 milhões de indivíduos foram infetados pelo vírus. (4)

A introdução da terapêutica antirretroviral (TARV) mudou o paradigma associado à infeção pelo HIV, passando de uma infeção com uma elevada taxa de mortalidade para uma doença crónica. (5) Atualmente, estima-se que o acesso à terapêutica antirretroviral seja possível a cerca de 21 milhões de pessoas, mais de 50% dos indivíduos infetados. (4)

O aumento do tempo de vida dos doentes com HIV após a introdução da TARV também alterou o espectro de doenças que se manifestam nos doentes infetados. Com o envelhecimento desta população, patologias características da idade mais avançada puderam expressar-se, assim como efeitos das toxicidades do tratamento crónico com TARV. (6)

A primeira descrição do atingimento renal da infeção pelo HIV data de 1984, tendo sido reportada uma série de casos de doentes que apresentava doença renal, histologicamente compatível com glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), com algumas características particulares. (7)

Os doentes infetados por HIV têm risco aumentado tanto de lesão renal aguda como doença renal crónica (DRC). (8) A DRC pode ter diversas causas nos doentes com HIV, sendo aquelas comumente associadas à infeção pelo HIV: a nefropatia associada ao HIV (HIVAN), a doença renal mediada por imunocomplexos (HIVCK) e a microangiopatia

trombótica. (9) Além destas etiologias, nefropatias causadas pela terapêutica antirretroviral ou por outras terapêuticas usadas para tratar complicações da infecção pelo HIV devem ser consideradas. (9)

### **Nefropatia associada ao HIV (HIVAN)**

Antes de 1996, a prevalência de HIVAN nos Estados Unidos da América era de 3,5-10% na população infetada por HIV, com incidência continuamente a aumentar. (10) Após este ano, com a introdução da TARV, a incidência diminuiu drasticamente, tendo estabilizado recentemente. A prevalência, no entanto, manteve-se elevada, devido ao aumento da esperança média de vida dos doentes infetados por HIV. (11) Atualmente, considera-se infrequente encontrar HIVAN em populações com acesso a TARV, sendo mais comum encontrar-se em doentes com diagnóstico de novo de infecção por HIV ou naqueles que descontinuaram a terapêutica com antirretrovirais. (12)

### **Histiopatologia**

Na microscopia ótica, a nefropatia associada ao HIV é classicamente definida por um padrão histológico específico. A infecção renal pelo HIV vai ter tradução tanto ao nível dos glomérulos, como ao nível tubular e intersticial.

No que concerne às alterações glomerulares, observa-se uma forma colapsante de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), com a obliteração dos capilares glomerulares a ser consequência do colapso da membrana basal glomerular. (7,13) Estas alterações são também acompanhadas por hiperplasia e hipertrofia dos podócitos, que se apresentam muitas vezes com núcleos com aspeto vesicular e vários nucléolos, além do apagamento dos seus pedicelos. (9,14) Os podócitos podem estar de tal modo hipertrofiados e em grande número que causam obliteração do espaço urinário, formando “pseudocrescentes”. (14,15) Com a progressão da lesão, o tufo glomerular vai-se retraíndo, resultando num aumento relativo do espaço urinário. (15)

A nível tubular, a presença de dilatação tubular com microcistos e atrofia tubular são os achados típicos. (12,16) Inflamação tubulointersticial com predomínio de linfócitos TCD8+ também é muitas vezes encontrada, tal como edema intersticial e/ou fibrose que podem também estar presentes. (9)

Nos últimos anos, este padrão tem sido cada vez menos comum, tendo aumentado o número de casos de GESF não colapsante. (12)

Relativamente à microscopia eletrônica, a nível ultraestrutural, também há certas características que são típicas da HIVAN. Inclusões tubuloreticulares endoteliais são estruturas tubulares compostas por interferão e localizadas nas cisternas dilatadas do retículo endoplasmático liso, que são encontradas em células endoteliais e linfócitos infectados pelo HIV, em todo o organismo. (14,15) Contudo, estas estruturas não são específicas de nefropatia relacionada com o HIV, podendo também ser vistas em condições que cursam com aumento do interferão, como nefropatias associadas ao vírus da hepatite C ou nefrite lúpica. (17)

## Etiopatogenia

### *Fatores do vírus*

A expressão génica local do HIV no parênquima renal parece ser uma parte essencial para o desenvolvimento da doença. (18) Em modelos animais, a expressão de transgenes de HIV resultou em biópsias renais com patologia compatível com a da HIVAN, o que suporta a hipótese do efeito direto da expressão dos transcritos do HIV sobre o fenótipo dos glomérulos (podócitos e mesângio) e células tubulares renais. (13,19) Uma perda de diferenciação renal e apoptose massiva, principalmente dos podócitos, pensa-se serem a causa dos achados histopatológicos característicos da HIVAN. (20)

Estudos mais aprofundados identificaram certas proteínas virais como tendo um papel preponderante no processo de glomerulonecrose que se observa na HIVAN. Destacam-se a proteína viral r (Vpr), como a principal responsável por ativar o processo, e as proteínas Nef e Tat, que podem não ter um papel direto, mas potenciam a ação da Vpr. (20) Outros estudos sugerem que Tat e Nef são responsáveis também pela desdiferenciação dos podócitos e proliferação das células tubulares, com formação de microcistos. (13) Ainda não está bem claro se alterações específicas numa destas proteínas corresponde a alterações específicas na patologia da HIVAN, por resultados divergentes em diferentes estudos. (13,18)

Os podócitos desempenham um papel fulcral e central na etiopatogenia da HIVAN. A expressão de proteínas do HIV nos podócitos é capaz de levar à totalidade do fenótipo histopatológico da HIVAN, mesmo as alterações tubulares e intersticiais. (19) Nas células tubulares, o HIV pode ter um efeito citopático direto ou ativar uma via de citocinas pró-inflamatórias que podem levar ao fenótipo tubulo-intersticial típico da HIVAN. (21,22)

As evidências atuais apoiam a hipótese de o fenótipo característico dos podócitos na HIVAN resultar da infeção direta das células pelo HIV e não de uma reação sistémica à

infecção pelo vírus ou mediada pelo depósito de imunocomplexos. (23) Os podócitos maduros, que percorrem o seu processo normal de diferenciação, dependem de fatores como o WT-1, que quando expresso coincide com a expressão de inibidores da ciclina cinase e a saída do ciclo celular, bem como da expressão de marcadores de maturidade. (15)

Na nefropatia associada ao HIV, a infecção pelo vírus leva à diminuição da expressão do WT-1 e de inibidores da ciclina cinase (como o p27 e p57) e a entrada de novo no ciclo celular, o que faz com que os podócitos assumam um fenótipo desregulado. (24) Estes podócitos infectados vão perder a expressão dos marcadores de maturidade (CD10, C3b, GLEPP-1, podocalixina, sinaptopodina) e expressar marcadores de proliferação, como o Ki67. (15,24,25) A diminuição dos inibidores da ciclina cinase parece poder potenciar a expressão dos transgenes HIV em modelos animais, num mecanismo de feedback positivo. (13)

As alterações moleculares levam os podócitos a desdiferenciar-se, proliferar e entrar em apoptose. (26) A apoptose pode resultar tanto da replicação viral, como da interação entre as proteínas do HIV e as células do hospedeiro. (13) A Vpr parece induzir a apoptose através de dano direto do DNA. (27)

Acredita-se que os podócitos não se possam rediferenciar, uma vez que sofram desdiferenciação, o que vai levar a uma diminuição gradual do número de podócitos. Os podócitos remanescentes vão sofrer hipertrofia, de modo a compensar a perda dos outros, tentando cobrir os segmentos da membrana basal deixados livres de podócitos e que são locais propícios a uma posterior esclerose. (26)

O conhecimento destes marcadores é importante, porque alguns deles, como a sinaptopodina podem estar alterados antes da expressão fenotípica da HIVAN. (25) Outros componentes integrantes nas vias de desdiferenciação como o STAT3 estão ainda pouco estudados, mas parecem ter bastante importância, por poderem ser possíveis alvos terapêuticos. (28)

Ainda não é totalmente compreendida a forma como o HIV infeta as células renais. Nestas células, parecem não estar presentes o recetor CXCR4 ou CCR5, responsáveis pela infecção dos linfócitos T e macrófagos, respetivamente. (22,29)

Outros recetores têm sido estudados, sendo apontados como possíveis focos de entrada nas células renais o antigénio CD209 (ou DC-SIGN), responsável pela infecção das células dendríticas - e que pode estar presente nos podócitos - e o antigénio linfocítico 75 (ou DEC-205), que pode contribuir para a infecção das células do epitélio tubular pelo HIV. (22) Outras formas de entrada do vírus têm sido estudadas e estão sob investigação, como a possibilidade de o vírus entrar através do processo de fagocitose pelas células tubulares

renais de células T CD4 em apoptose (13) ou por contacto direto de células T CD4 infectadas, num processo designado por sinapses virais. (30)

### *Fatores do hospedeiro*

Nem todos os indivíduos infectados pelo HIV irão desenvolver HIVAN (31), o que leva a crer que também há fatores do hospedeiro que contribuem para o desenvolvimento da patologia. Há um claro aumento de prevalência em indivíduos de descendência africana, o que suporta a hipótese de um componente genético na etiopatogenia da HIVAN. (14) Dados dos EUA, mostraram que dos indivíduos com infeção por HIV e diagnóstico de HIVAN com doença renal crónica terminal, 90% são afroamericanos. (11,18) Também se verifica que familiares de pessoa com HIVAN têm maior risco de DRCT por várias causas, como hipertensão e diabetes. (26,32)

Dois genes têm sido consistentemente associados a um risco aumentado de desenvolver HIVAN. O MYH9, com locus no cromossoma 22, contribui para o risco de HIVAN, estando também ligado à GESF idiopática e DRCT hipertensiva em negros. (33) Contudo, ultimamente, o papel deste gene no desenvolvimento da HIVAN tem-se tornado mais controverso. (26,34)

O gene mais extensivamente estudado que aumenta a suscetibilidade à HIVAN é o gene da Apolipoproteína 1 (APOL1), também localizado no cromossoma 22. Um polimorfismo de um único nucleótido é responsável, em parte, pelo aumento de suscetibilidade. (14,35) O gene expressa uma proteína que tem atividade contra o *Trypanosoma brucei*, o agente responsável pela Doença do sono. Este gene aumentou de frequência entre a população africana, tendo sido acompanhado por um aumento do risco de doença renal. (26,36) Duas variantes neste gene parecem conferir a maior suscetibilidade à HIVAN, G1 e G2. Estas variantes, além de conferirem um risco maior de HIVAN, também parecem aumentar o risco de outras glomerulopatias e de nefrosclerose hipertensiva. Estima-se que 50% dos doentes infectados por HIV e não tratados, que possuam dois alelos APOL1 de risco para o desenvolvimento da HIVAN, irão desenvolver a doença. (13)

## Diagnóstico e Clínica

A nefropatia associada ao HIV, por norma, é diagnosticada em indivíduos com infecção por HIV crónica, sem controlo ou com controlo inadequado da virémia. Foram descritos casos raros da apresentação de HIVAN em indivíduos com infecção aguda pelo HIV ou associada à síndrome vírica aguda, antes da seroconversão. (31,37)

Doentes infetados por HIV devem ser sujeitos a rastreio para pesquisa de doença renal, nomeadamente HIVAN, no momento do diagnóstico da infecção, antes do início da terapêutica antirretroviral ou mudança na terapêutica e, anualmente nos doentes estáveis. (13) Deve ser feita a avaliação da tensão arterial, painel bioquímico do sangue, incluindo a creatinina sérica e cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) assim como exame sumário da urina, com doseamento da albumina urinária e marcadores da função tubular proximal, principalmente se em doentes a realizar terapêutica com tenofovir. Se a TFG diminuir 25% do seu valor basal ou for inferior 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, deve ser referenciado a um nefrologista. (8,38)

A HIVAN, classicamente, caracteriza-se por proteinúria maciça, usualmente, na faixa nefrótica (>3,5g/dia) e um rápido declínio da função renal. (14,39) Antes da introdução da TARV, a doença podia progredir para DRCT em 8 a 16 semanas (7,31). Apesar da proteinúria intensa, edemas dos membros inferiores são incomuns nestes doentes. A hipertensão arterial é também bastante incomum. (40)

Outros achados frequentes em doentes com HIVAN são um aumento da creatinina sérica, acima de 2mg/dL (31) e uma hipoalbuminémia que acompanha a proteinúria maciça. (14)

O exame de urina apresenta um sedimento sem alterações significativas com número variável de cilindros proteináceos e hialinos e células epiteliais tubulares renais. Cilindros celulares são raros e deveriam levar a considerar outro diagnóstico. (14,31) A microalbuminúria foi descrita em alguns doentes, o que torna o aparecimento de proteinúria maciça menos específico (14,39)

A ecografia renal também pode ajudar ao diagnóstico. Os indivíduos com HIVAN apresentam uma ecogenicidade superior do córtex renal. Uma ecogenicidade baixa ou normal é um fator que torna menos provável o diagnóstico de HIVAN. (31,41) A evidência de rins aumentados de tamanho também é um achado compatível com a HIVAN. (15)

O diagnóstico definitivo é feito através da biópsia que deve ser realizada o mais precocemente possível se não houver qualquer contra-indicação. (42) A terapêutica específica com TARV, se não iniciada antes, é instituída com base na biópsia. (13)

Na biópsia, encontram-se as alterações já descritas, características da HIVAN, destacando-se os pseudocrescentes (31) e o infiltrado linfocítico com predomínio de CD8,

que são muito específicos de HIVAN. (20,43) Contudo, o aspeto histológico da HIVAN, com a GESF de variante colapsante não é exclusivo desta doença, podendo também estar presente noutras infeções víricas como a infeção pelo parvovirus B19, citomegalovirus ou vírus da hepatite C. (31,44)

Uma contagem de linfócitos CD4 inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> é mais comum entre os doentes diagnosticados com HIVAN, (15) mas não é específica, visto que estes doentes também podem apresentar outras formas de doença renal na biópsia. (14) A virémia também ajuda a esclarecer o diagnóstico, tornando-se este muito pouco provável caso o número de cópias de RNA viral seja inferior a 400/mL. A sensibilidade para HIVAN é de 95,8% em indivíduos com mais de 400 cópias/mL, apesar de ser um indicador pouco específico. (31,37)

Os critérios clínicos ajudam mais a excluir a doença que a confirmar: o diagnóstico torna-se menos provável caso o doente apresente proteinúria não nefrótica, baixa viremia, baixa ecogenecidade e infeção bem controlada pela terapêutica. (31) A proteinúria na faixa nefrótica, mesmo na presença de CD4 baixos não é patognomónico de HIVAN. No entanto, a ausência dos dois pode ser útil para excluir a doença. (42)

Uma combinação de biópsia característica e outros achados clínicos como a documentação da infeção pelo HIV, a apresentação como proteinúria nefrótica e rins aumentados e hiperecogénicos são característicos e diagnósticos. (9)

Como diagnósticos diferenciais, há uma panóplia de doenças glomerulares que podem mimetizar as manifestações clínicas da HIVAN, como a nefropatia diabética, doença de lesões mínimas, amiloidose renal ou glomerulonefrite membranoproliferativa. A Lesão Renal Aguda (LRA) também se pode apresentar com rápido declínio da função renal, mas, por norma, sem proteinúria nefrótica. (31)

## **Doença Renal Crónica no contexto de HIVAN**

A progressão para DRC nos indivíduos infetados por HIV e sem TARV é praticamente inevitável, estimando-se que indivíduos infetados por HIV têm uma probabilidade cerca de 20 vezes superior aos não infetados de progredir para DRCT. (22,45–47)

Nos EUA e Europa, a prevalência é de aproximadamente 10% entre os indivíduos com HIV, enquanto em África, esta pode ascender aos 20-30%. (45,46) Com o aumento da sobrevida, os fatores de risco clássicos de DRC também se estão a tornar mais prevalentes entre os indivíduos com HIV, como a idade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, raça negra e co-infeção por vírus da hepatite C (HCV). Atualmente,

indivíduos a realizar TARV têm maior probabilidade de ter outra causa para a sua DRC que não a HIVAN. (48)

Antes do advento da terapêutica antirretroviral, a progressão da HIVAN para DRCT e morte era quase universal. (15) Após a introdução da TARV, houve uma redução de 60% do risco de DRCT associada à HIVAN. (13) Na ausência do tratamento, a HIVAN progride rapidamente para DRCT, sendo uma das principais causas de DRCT entre os jovens Afroamericanos. (15,22) São fatores que potenciam a progressão para DRCT o elevado grau de proteinúria, uma redução severa na TFG e uma extensa glomerulosclerose e fibrose intersticial crónica. (49,50) Além destes fatores de risco, e dos fatores de risco tradicionais (diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares), também há outros associados à própria infeção, como a baixa contagem de CD4 e virémia elevada. (51) O principal preditor do prognóstico da HIVAN parece ser a dimensão do dano crónico observado na biópsia renal. (49)

A prevalência de DRCT associada ao HIV continua a aumentar, principalmente devido ao aumento da sobrevivência após a introdução da terapêutica antirretroviral, apesar da incidência ter atingido um plateau, de cerca 800-900 novos casos por ano nos EUA. (11,22)

## **Tratamento**

### **Terapêutica farmacológica**

A introdução da TARV combinada no tratamento da HIVAN, em 1996, resultou dos estudos da etiopatogenia da doença, e da constatação da ação direta do HIV na génese da doença. O principal objetivo da terapêutica antirretroviral é diminuir a mortalidade e morbilidade associada ao HIV. (15,52) Para tal, é necessário maximizar a terapêutica, de modo a que a inibição da replicação viral leve a virémia para níveis indetetáveis. (52)

Como já referido, após o uso generalizado da TARV, a incidência da HIVAN diminui, assim como o número de casos de DRCT relacionada, o que sugere um controlo efetivo da replicação viral. (53–55) No entanto, doentes que desenvolvam HIVAN mesmo a realizar TARV têm mais probabilidade de vir a progredir para DRCT. (56)

Atualmente, o diagnóstico de HIVAN está contemplado nas recomendações das *guidelines* para iniciar a terapêutica antirretroviral precocemente – se ainda não iniciada – independentemente da contagem de linfócitos T CD4. (38) A TARV está, portanto, indicada a todos os doentes com HIVAN.

Vários estudos demonstraram preservação e melhoria da função renal em doentes com DRC associada ao HIV após o início da TARV. O uso dos antirretrovirais foi associado a



um maior período sem necessidade de terapêutica de substituição renal. (13,57,58) Também há evidência que a TARV possa prevenir o desenvolvimento da HIVAN em doentes infectados por HIV. Um estudo aponta para uma redução de 60% no risco de desenvolver HIVAN em doentes a usar TARV e revela ausência de casos que desenvolvam HIVAN caso a TARV seja iniciada antes do doente entrar na fase SIDA. (53)

Várias são as classes de antirretrovirais que podem ser utilizadas, nomeadamente os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN), os Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN), os Inibidores de Protease (IP), Inibidores da Integrase (Int) e Inibidores de Entrada. (59) Atualmente os esquemas terapêuticos para tratar a infeção por HIV contempla a associação de 3 agentes antirretrovirais – TARV combinada. Os esquemas iniciais mais utilizados associam dois ITRNs com um inibidor da integrase, um inibidor da protease ou um ITRNN. (60)

A nefrotoxicidade induzida pela TARV é um problema emergente, que pode ocorrer mesmo em doentes infectados por HIV sem doença renal de base. (61–63) Alguns antirretrovirais requerem ajuste de dose ou estão contraindicados em estadios mais avançados de DRC. (48,64) Quando a TFG for  $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ , devem ser evitadas doses combinadas fixas de antirretrovirais, tendo especial atenção ao ajuste de dose nos fármacos eliminados pelo rim. (38)

As formas de toxicidade mais comumente relatadas são a cristalúria e obstrução causados por inibidores da protease e a lesão tubular proximal causada pelo tenofovir, que tanto pode cursar com DRC como LRA. Na necessidade de introduzir tenofovir no esquema terapêutico, é necessário fazer ajuste de dose em função da taxa de filtração glomerular, mas no contexto de nefrotoxicidade a sua administração deve ser suspensa. (61,65) Outros antirretrovirais, principalmente da classe dos inibidores da protease, como o indinavir, atazanavir e ritonavir estão também associados ao desenvolvimento de DRC. (48,66) Além da nefrotoxicidade, a TARV também está associada a alterações metabólicas, com aumento da incidência de diabetes e hipertensão arterial nos doentes a realizar o tratamento. (67,68)

Sempre que se justifique, outras opções terapêuticas devem ser tomadas, como a terapêutica adjuvante com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA2). (38,69) Há um benefício da associação dos IECAs à TARV nos doentes infectados com HIV e doença renal, verificando-se um aumento da sobrevida. (69) Os IECAs são agentes antihipertensores efetivos e podem reduzir a proteinúria e abrandar a progressão da doença renal em doentes com doença renal crónica, pelo que estão indicados a todos os doentes com proteinúria, independentemente da causa. (52) As *guidelines* da *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America* recomendam o uso dos IECAs ou ARAs em

doentes infetados por HIV com HIVAN confirmada ou suspeita ou com albuminúria clinicamente significativa (>30mg/dia em doentes diabéticos e >300mg/dia em doentes não diabéticos). (38)

Os corticóides também estão especialmente indicados se doença agressiva ou forte componente inflamatório intersticial. (15,70) A evidência dos benefícios dos corticóides vem da era pré-TARV, com estudos observacionais e retrospectivos e ensaios não controlados a sugerirem um benefício. Outros estudos mostraram um aumento da longevidade pré-diálise em doentes a realizar corticoterapia. (59)

No entanto, a corticoterapia não é considerada terapêutica *standard* nos doentes com HIVAN, estando recomendada em doentes com diagnóstico histológico de HIVAN e doença não controlada, apesar de tratamento com TARV e IECAs/ARAs. (22,38) A terapêutica atualmente preconizada é o uso de prednisolona em dose 1mg/Kg por dia, com dose máxima de 80mg/dia durante 2 meses, seguido de desmame durante 2-4 meses. (13) O uso de corticóides não foi associado a um aumento do risco de infeções nos doentes tratados, mas foi associado a um aumento do risco de necrose avascular do fémur. (59).

Outras medidas terapêuticas recomendadas para os doentes com DRC também se aplicam à associada ao HIV, nomeadamente o controlo da pressão arterial, para níveis <140/90mmHg, ou mesmo para níveis como <130/80mmHg em doentes com albuminúria moderada a severa. (38) Evitar nefrotóxicos, cessação tabágica e perda de peso em doentes obesos são outras medidas que devem ser aplicadas. (13,64) O uso de estatinas também está recomendado para a prevenção de doenças cardiovasculares, tal como a terapêutica com aspirina. (38)

A vacinação também é um ponto importante a ter em consideração nos doentes com HIVAN e DRC. Estes doentes podem encontrar-se imunodeprimidos, tanto pelo efeito da infeção pelo HIV como pela DRC. Deste modo, é recomendado que estes doentes recebam a vacina para o vírus *influenza*, hepatite B e *pneumococcus*. (22)

### **Terapêutica de substituição renal**

Como já referido, doentes infetados por HIV apresentam maior risco de progredir para DRCT com necessidade de terapêutica de substituição renal. Doentes com DRCT e infeção por HIV bem controlada são candidatos a diálise – quer hemodiálise quer diálise peritoneal – e devem ser avaliados quanto à possibilidade de serem submetidos a transplante renal. (71)

## Diálise

As taxas de sobrevivência de doentes com DRC infetados por HIV controlados com TARV a realizar diálise são superiores às dos indivíduos não tratados com diálise. (72) Comparativamente com os doentes com DRCT e não infetados por HIV, os resultados são controversos, havendo estudos que indicam resultados inferiores dos indivíduos a realizar diálise infetados por HIV e outros estudos que revelam resultados similares. (73,74) A escolha da modalidade de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) parece não ter impacto na sobrevivência. (75) Há, no entanto, certas considerações a ter em conta, segundo a técnica dialítica selecionada.

Uma questão que se poderia colocar, seria o risco de transmissão do vírus no contexto de diálise, mas vários estudos demonstraram que em unidades de diálise, em que se encontrem doentes infetados por HIV, devem ser seguidos os protocolos para controlo de infeção que por norma são utilizados, não sendo necessário isolamento ou medidas adicionais. (22)

No que diz respeito ao acesso vascular da hemodiálise, há um maior risco de trombose e infeção de próteses vasculares em doentes infetados por HIV. (22) Estas complicações não são verificadas nas fístulas arteriovenosas, que são o acesso vascular de escolha e que deve ser criada o mais precocemente possível nos doentes a progredir para DRCT em que se planeie realizar diálise. (76)

Relativamente à diálise peritoneal, verifica-se uma maior incidência de peritonite por *Pseudomonas* e fungos, podendo, nestes casos, obrigar a remoção do cateter para tratar a infeção. (77)

Doentes jovens, com contagem de linfócitos CD4 elevadas, a realizar TARV e em que o início da terapêutica de substituição renal não tenha sido protelado - por dúvidas de diagnóstico ou comorbilidades - são os que apresentam melhores resultados, com aumento da sobrevivência. (42) No entanto, também se verifica um aumento do risco cardiovascular nos doentes a realizar diálise e TARV por um longo período. (22)

## Transplante Renal

### *A mudança de paradigma*

O transplante renal é o tratamento de escolha na DRCT. Durante muitos anos, foi considerado que a infeção por HIV era uma contraindicação absoluta para a realização do transplante. (78,79) A imunossupressão a que são submetidos os doentes no pós-

transplante colocava grande preocupação pelo risco de poder potenciar a infeção por HIV, aumentar o risco de neoplasias e infeções oportunistas e evoluir rapidamente para estadios avançados e morte. (80) A introdução da TARV veio revolucionar este paradigma e começou a ser considerada a possibilidade de realizar transplante renal em doentes muito bem selecionados. (78) Apesar disto, certas considerações específicas devem ser tidas em conta neste grupo de doentes.

Antes da introdução da TARV, eram escassos os dados relativos a doentes infetados por HIV sujeitos a transplante, e os que havia apontavam para um mau prognóstico a longo prazo. (81) Aliado a este facto, nessa época, também ainda não tinham sido desenvolvidos testes diagnósticos que permitissem um diagnóstico precoce da infeção. A maioria destes raros casos apenas eram diagnosticados com infeção pelo HIV no pós-transplante, pelo que não se podia assumir se a infeção era prévia ao transplante ou, então, adquirida através do órgão ou sangue infetado. O transplante estava associado a altas taxas de mortalidade, em algumas séries de casos superior a 50% aos 2 anos. (78) Uma análise retrospectiva de transplantes realizados nos EUA entre 1987 e 1997 apresentava taxas de sobrevivência dos doentes de 83% aos 3 anos e sobrevivência do enxerto de 53% aos 3 anos, em comparação com sobrevivência de 88% e 73%, respetivamente, nos doentes não infetados por HIV. (81) Estes dados pouco animadores, e comparando com os melhores resultados dos doentes infetados por HIV e DRCT a realizar diálise, fizeram com que a ideia de realizar transplantes nestes doentes fosse abandonada durante alguns anos.

Com o melhor controlo da infeção após a introdução da TARV, o interesse pelo transplante renal nestes doentes voltou a surgir. Nos casos reportados de transplantes realizados após o início do uso dos antirretrovirais, verificou-se um aumento das taxas de sobrevivência do recetor e do enxerto, apontando um estudo para sobrevivência do recetor a 3 anos de 94% e do enxerto de 83%. (82) Além disso, verificou-se um aumento na sobrevivência dos doentes HIV positivos submetidos a transplante em relação aos doentes a realizar diálise. (83)

Com estes resultados animadores, foram realizados ensaios em grande escala para avaliar os resultados do transplante nos doentes infetados. (78) Estudos posteriores vieram a concluir que a co-infeção pelo vírus da hepatite C era um fator de mau prognóstico, e que os doentes mono-infetados por HIV apresentavam resultados de sobrevivência do enxerto e do doente similares ao da população não infetada, e melhores que os co-infetados pelo HCV. (84–87) A eliminação do vírus da hepatite C no pré-transplante ou no pós-transplante imediato poderá melhorar o prognóstico do transplante nos doentes co-infetados. (86)

## *Complicações pós-transplante associadas à infecção pelo HIV*

Contudo, muitas complicações ainda continuam a dificultar a realização de transplante nestes doentes. Um achado frequentemente encontrado em estudos sobre transplante renal é a maior incidência de rejeição do enxerto nos doentes infetados por HIV. (88,89) Estima-se que os doentes infetados tenham um risco duas a três vezes maior de rejeição do enxerto. (90,91) Parecem ser várias as causas que contribuem para este aumento.

O tratamento imunossupressor pós-transplante engloba uma fase de indução e uma fase de manutenção. Quanto aos agentes de indução, estes podem ser depletors de linfócitos T como a globulina anti-timócito (ATG), ou não depletors, como os anticorpos contra o recetor de IL-2. Nos EUA, verifica-se uma clara preferência pelo uso dos agentes não depletors como terapêutica indutora. (78) O que se tem verificado é que, comparativamente com os doentes infetados por HIV a realizar terapêutica com inibidores do IL-2 ou aos doentes que não realizam terapêutica indutora, os doentes medicados inicialmente com globulina anti-timócito apresentam menor risco de rejeição do enxerto. (90,92) Além disso, nestes doentes não se verifica uma contagem de células T CD4 diferente dos que não receberam terapêutica com a globulina-antitimócito e não há evidência da progressão da infecção por HIV, ou aumento de infeções graves. (88,91,92) Contudo, outro estudo demonstrou um aumento de infeções graves associado ao uso de ATG, em doentes com contagens de linfócitos T CD4 <350, no pré-transplante, pelo que se recomenda o seu uso com especial precaução nesta população. (93)

Relativamente à terapêutica de manutenção, há várias opções como os corticóides, os inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), inibidores do mTOR (sirolimus ou everolimus) ou agentes antiproliferativos como o micofenolato de mofetil ou a azatioprina. O tratamento de manutenção pode ser realizado com a associação de três agentes como, por exemplo, associação de corticóides a um inibidor da calcineurina e um agente antiproliferativo. (79) Verificaram-se diferenças na incidência de rejeição do enxerto, de acordo com o imunossupressor usado, tendo-se verificado um risco duas vezes maior em doentes com sirolimus do que com inibidores da calcineurina. (90) Dentro dos inibidores da calcineurina, estudos apontam para resultados diferentes entre o uso dos dois inibidores, mas são inconsistentes. (91,94) Recentemente, também se verificou *in vitro* que alguns destes agentes imunossupressores podem ter atividade antivírica contra o HIV, suprimindo a sua replicação. (95) Verificou-se ainda que alguns imunossupressores podem potenciar a atividade de alguns antirretrovirais. O micofenolato de mofetil parece potenciar a ação dos ITRN, como o abacavir, na supressão da replicação viral do vírus, e o próprio parece ter efeito viriostático, ao inibir proteínas necessárias à replicação do HIV. (88,95) Já

o sirolimus aumenta a atividade do efavirenz (ITRNN) e dos inibidores de fusão/ entrada como o enfuvirtide e os inibidores do CCR5. (95) No entanto, o significado clínico desta atividade ainda não foi estabelecido. (79) Parece haver uma relação entre o uso de sirolimus e uma contagem mais baixa de células T CD4 infetadas, mas os dados são ainda pouco consistentes. (30)

Outra das causas apontadas para o aumento das taxas de rejeição entre os indivíduos infetados por HIV são as interações medicamentosas existentes entre os imunossuppressores e os antirretrovirais. Uma das interações mais amplamente descritas é dos ITRNN com os inibidores da calcineurina e inibidores do mTOR. Os ITRNN induzem a atividade da enzima CYP3A, que faz parte da via do metabolismo dos inibidores da calcineurina e do mTOR, pelo que os reduz drasticamente para níveis subterapêuticos. (96,97) No polo oposto, os inibidores da protease inibem a mesma enzima, pelo que poderá ser necessária uma redução marcada da dose dos inibidores da calcineurina nestes doentes, sob pena de se atingirem níveis tóxicos destes fármacos. (98) Estas interações medicamentosas são um dos maiores desafios no pós-transplante imediato, sendo o seu equilíbrio difícil, podendo fazer perigar o órgão transplantado. A emergência de novos antirretrovirais, como os inibidores da integrase ou os inibidores de entrada, como o maviroc, pode ser a solução para contornar parte destas interações. (99)

Além do aspeto relacionado com a terapêutica imunossupressora, acredita-se que a infeção do enxerto pelo HIV também possa contribuir para a sua rejeição. (100) Foi, recentemente, descoberto que o HIV pode reinfectar o rim transplantado, mesmo na ausência de viremia detetável. (100) Verificou-se que o rim pode ser considerado um reservatório para o HIV, e este pode estar presente nas células renais do rim nativo, independentemente dos níveis de virémia. (30,100) O vírus pode persistir nas células renais, mesmo sob exposição a terapêutica antirretroviral combinada, devido à sua latência ou sequestração em locais pouco acessíveis aos fármacos. (30) Relativamente à carga viral, admite-se que se esta for elevada antes do transplante, a probabilidade de continuar elevada no pós-transplante também parece maior. A terapêutica de manutenção com o sirolimus e uma contagem de células CD4+ elevada no pré-transplante associam-se a uma menor carga viral no pós-transplante. (101)

Esta reinfeção pode também comprometer a função do enxerto, tendo-se observado a infeção tanto dos podócitos, como das células tubulares renais. (30) Indo de acordo ao postulado na etiopatogenia da doença - segundo a qual, os podócitos têm um papel central na génese da doença, e a sua infeção é capaz de reproduzir todas as alterações histológicas características - observou-se que, em comparação com os doentes com infeção das células tubulares renais, os primeiros com infeção podocitária

apresentavam mais vezes proteinúria na faixa nefrótica e rápido declínio da função renal. (78)

A própria infecção sistêmica pelo HIV está associada a uma ativação imunológica patológica, que poderia ser responsável pelo processo de rejeição aguda do enxerto, mesmo com níveis de virémia do HIV indetetáveis. No entanto, o que se verificou, foi que doentes com níveis de ativação imunológica mais elevada, apresentavam menores taxas de rejeição do enxerto. É colocada a hipótese, de que estes doentes, devido à exaustão do sistema imune, apresentem maior tolerância para com o enxerto renal. (89)

A não função imediata do enxerto (*ou Delayed graft function - DGF*) também é mais comum nos rins transplantados em doentes infetados por HIV, sendo considerado um fator de risco para a falência do enxerto. (88) Este risco parece ser quatro vezes maior nos doentes com DGF e poderá ser explicado pelo estado inflamatório basal do doente. (102,103) Alguns fatores parecem aumentar a probabilidade de desenvolver DGF no pós-transplante, como, por exemplo, um longo período pré-transplante de terapêutica com diálise e a obesidade. (88)

Descrevem-se como fatores de risco para falência do enxerto, a rejeição aguda e condições associadas, a co-infecção pelo HCV, o tempo de isquemia fria do enxerto superior a 10 horas ou um título de anticorpos anti-HLA superior a 80%. Por outro lado, o risco aparenta ser menor em doentes que receberam o rim de um dador vivo e que receberam terapêutica de manutenção com os inibidores da calcineurina. (85)

Outra preocupação inerente ao transplante renal nos doentes com infecção pelo HIV seria o maior risco de poder desenvolver infeções oportunistas e neoplasias, devido ao grande grau de imunossupressão a que estaria sujeito, pela combinação da imunossupressão causada pela infecção pelo vírus com a terapêutica pós-transplante. Dos estudos realizados, não se verificou um aumento de incidência de nenhuma destas condições, observando-se um aumento de infeções bacterianas típicas, tal como acontece nos doentes não infetados pelo HIV. (91) Um estudo conclui que mesmo doentes a realizar terapêutica imunossupressora de indução com ATG, e que tivessem realizado profilaxia adequada, raramente desenvolviam infeções oportunistas, apesar de poderem desenvolver infeções mais graves exigindo hospitalização. (104) A profilaxia de infeções oportunistas está recomendada nos doentes infetados por HIV no período pós transplante. Está indicada a profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis* com trimetopim-sulfametoxazol, por um período de 6-12 meses, e há mesmo alguns autores que consideram que a terapêutica deve ser prolongada indefinidamente. (95) Outras medidas profiláticas recomendadas incluem o uso de valganciclovir para a profilaxia do citomegalovírus e do fluconazol para profilaxia fúngica. De acordo com a contagem de linfócitos T CD4 outras profilaxias podem ser necessárias, estando recomendado o início

da terapêutica com trimetopim-sulfametoxazol quando os níveis de CD4 forem inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> para profilaxia da toxoplasmose; e com azitromicina, quando os níveis de CD4 forem inferiores a 75 células/mm<sup>3</sup>, para profilaxia do *Mycobacterium avium complex*. (95) O rastreio de tuberculose nestes doentes também é fundamental, porque pode implicar a realização de profilaxia durante um longo período de tempo com tuberculostáticos.

### *Monitorização pós-transplante*

Como descrito até este ponto, várias são as causas que podem levar a disfunção do enxerto. A monitorização do doente pós-transplante é essencial para poder detetar precocemente sinais indicadores de disfunção. Deve-se considerar a realização de uma biópsia renal no rim transplantado em doentes com elevações de creatinina persistentes ou sem a sua descida, após o transplante renal. (95) Além da avaliação da concentração da creatinina sérica, os níveis de proteinúria também devem ser monitorizados com frequência. (100) Recentemente, foi desenvolvido um teste não invasivo capaz de diagnosticar a re-infecção do rim pelo HIV, através da urina. (100) O controlo da infeção pelo HIV também deve ser feito no pós-transplante, com medições regulares da virémia e contagem de linfócitos T CD4. Se a terapêutica imunossupressora indutora tiver sido realizada com agentes depletos linfocitários, o controlo dos níveis de linfócitos CD4 deve ser mais rigoroso. (95) Caso a carga viral do HIV passe a ser detetável no período pós-transplante, está indicada a realização de um teste de resistência para avaliar a necessidade de alterar os esquemas terapêuticos antivirais. (79)

### *CrITÉRIOS para transplante*

De modo a minorar as complicações inerentes ao transplante em doentes HIV positivos, devem ser bem estabelecidos critérios para a inclusão de doentes nas listas de transplante, para atingir os melhores resultados possíveis. Globalmente, os candidatos a transplante devem ter a infeção por HIV bem controlada, num regime TARV estável e ausência de infeções ou neoplasias ativas no período antes do transplante. (91) Foram propostos como critérios para realizar transplante renal em doentes infetados por HIV os seguintes (79):

- Corresponder aos critérios específicos dos centros de transplante
- Contagem de células T CD4  $\geq 200$  /mm<sup>3</sup> (durante pelo menos 16 semanas antes do transplante)



- Carga viral de HIV indetetável (durante pelo menos 16 semanas antes do transplante)
- Adesão a regime estável de terapêutica antirretroviral (durante pelo menos 3 meses antes do transplante)
- Ausência de neoplasia ativa
- Ausência de infecção oportunista ativa
- Ausência de *deterioração física*
- Comprometimento em aderir ao tratamento profilático indicado
- Sem história prévia de leucoencefalopatia multifocal progressiva, linfoma primário do sistema nervoso central, sarcoma de Kaposi visceral ou criptosporidiose intestinal crónica
- Se co-infecção por vírus da hepatite B e/ou C, não deve ter evidência de cirrose; doentes com hepatite B devem ter virémias indetetáveis, quando submetidos a terapêutica antivírica.
- Seguimento adequado por profissional de saúde com experiência na abordagem da infecção por HIV
- Acesso a monitorização terapêutica para a medicação imunossupressora.

### *Utilização de Dadores HIV positivos*

Com o aumento do número de doentes com HIV “aptos” para transplante, apoiados pelo bom controlo da infecção com a TARV e pelos bons resultados dos doentes submetidos a transplante, aumentou também a necessidade de dadores para os transplantar. Sabe-se que são piores os resultados dos doentes infetados por HIV quando estão na lista de espera para transplante a realizar diálise, relativamente aos doentes não infetados. (73)

Constatava-se, então, um aumento de doentes renais a necessitar de transplante, mas que era muitas vezes negado devido à infecção pelo HIV, e um número considerável de órgãos de indivíduos infetados pelo vírus que eram rejeitados por este motivo. (105,106) Desta necessidade crescente por dadores, começou a ponderar-se a utilização de rins de dadores de cadáver também infetados por HIV. (107) Existem ainda poucos estudos, e a maioria é proveniente da África do Sul, onde as características da população podem diferir da população europeia. Os resultados foram animadores, com taxas de sobrevivência a 5 anos de 84% doente e 74% do enxerto. (108,109) Além disso, a maior parte dos recetores permaneceu com virémia indetetável no período pós transplante. (109) No entanto, a maioria dos dadores cadáver do estudo nunca tinham sido submetidos a terapêutica antirretroviral prévia, o que não permitiu concluir quanto ao risco de superinfecções por

estirpes de HIV resistentes a fármacos antirretrovirais e as complicações que daí podem advir. (109,110)

Foram estabelecidos critérios mínimos de elegibilidade para doadores cadáver HIV positivos: (79)

- Contagem de linfócitos CD4 - não requerida
- Carga viral de HIV - não requerida
- Sem evidência de infecção oportunista invasiva
- Biópsia renal do doador pré-transplante - requerida
- Preencher os restantes critérios *standard* para doador de órgãos
- Se o doador recebeu terapêutica antirretroviral prévia, a equipa de transplante deve formular um regime terapêutico pós-transplante efetivo

Há ainda muito por explorar no que concerne ao transplante de rim com doador HIV positivo. Não há dados definitivos quanto aos critérios de inclusão dos doadores, por não se saber com rigor a implicação que os níveis de CD4 ou da carga viral do doador podem ter nos resultados do transplante. O mesmo se passa com a existência prévia de infeções oportunistas e a possibilidade de ter uma infecção latente que possa ser transmitida. (110) Os critérios não excluem a infecção por HIV diagnosticada *post mortem* nem a co-infecção pelo HCV, que está associada a piores resultados. O aparecimento dos novos agentes antivíricos contra o HCV, já a serem utilizados em larga escala, podem minorar esta preocupação no futuro. (79)

A possibilidade de se realizar o transplante renal a partir de doadores vivos infetados por HIV já foi colocada e até já existem critérios definidos: (79)

- Contagem de linfócitos CD4  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup>, nos 6 meses prévios ao transplante
- Carga viral de HIV <50 cópias/mL
- Sem evidência de infecção oportunista invasiva
- Biópsia renal do doador pré-transplante requerida
- Preencher os restantes critérios *standard* para doador de órgãos
- Se o doador recebeu terapêutica antirretroviral prévia, a equipa de transplante deve formular um regime terapêutico pós-transplante efetivo

No entanto, este é um grupo de alto risco, tendo em conta o risco basal que têm de poder vir a desenvolver DRCT no futuro, em consequência da sua infecção pelo HIV.

Pelo acima exposto se constata que tem havido nos últimos anos uma grande evolução, e mesmo quebra de alguns preconceitos, no que diz respeito à transplantação renal de doentes HIV, e até mesmo na aceitação de enxertos renais de doadores com HIV.

Os avanços científicos e a descoberta de fármacos anti-retrovirais altamente eficazes têm vindo a revolucionar este capítulo.

## **Conclusão**

A introdução da TARV veio alterar a história natural da doença renal nos indivíduos infetados por HIV. A incidência de HIVAN diminuiu e a sobrevivência global dos doentes aumentou, o que também levou a um aumento da prevalência de doença renal crónica entre os indivíduos com infeção pelo HIV. Estes doentes têm também muito maior probabilidade de vir a desenvolver DRCT.

O conhecimento cada vez mais aprofundado da etiopatogenia da HIVAN é de particular importância na compreensão das atitudes terapêuticas a tomar nestes doentes. A identificação da replicação do HIV a nível renal como ponto fulcral do processo está na base da diminuição da incidência da HIVAN após a introdução da TARV. O papel bem definido de muitas das proteínas do HIV ainda não está estabelecido, tal como o papel de certas proteínas dos podócitos, que poderão vir a ser alvos terapêuticos num futuro próximo. O papel central dos podócitos na etiopatogenia é cada vez mais aceite, e o seu conhecimento mais detalhado, nomeadamente em termos de marcadores como a sinaptopodina, que poderá, futuramente, permitir efetuar um diagnóstico de HIVAN cada vez mais precoce, antes das alterações histopatológicas típicas.

No que concerne ao tratamento, e como já amplamente referido, o início da TARV combinada foi um marco na evolução da HIVAN, podendo mesmo melhorar a função renal. No entanto, há que ter em consideração os efeitos nefrotóxicos de alguns dos antirretrovirais, e os ajustes à função renal que podem ser necessários. Outras opções farmacológicas também relevantes são os IECAs e ARAs que associados à TARV, particularmente se proteinúria, podem melhorar os resultados. As medidas gerais de tratamento de doentes renais crónicos não devem ser esquecidas.

Nos casos de DRCT, a terapêutica de substituição renal acaba por ser imperativa, sendo necessário um bom controlo da infeção por HIV de base para a obtenção de resultados positivos. Relativamente à diálise, esta melhora a sobrevivência dos doentes, independentemente da modalidade escolhida.

O transplante renal é um dos aspetos alvo de maior atualização nos últimos anos, no que diz respeito ao tratamento da doença renal nos indivíduos infetados por HIV: passou de uma contraindicação absoluta a uma opção viável, quando doentes se encontravam estáveis sobre TARV. Comparando estudos antes e pós introdução TARV, houve um aumento tanto da taxa de sobrevivência do enxerto como do doente, sobrevivência esta

que é superior à dos doentes mantidos em diálise. O transplante parece uma opção cada vez mais ponderada nos doentes com HIV, apesar de estar potencialmente associado a muitas complicações.

Há maior incidência de rejeição de enxerto renal nos doentes infetados pelo HIV, pelo que a escolha judiciosa da terapêutica imunossupressora tem grande impacto. As importantes interações dos antirretrovirais com os imunossupressores podem prejudicar o prognóstico e devem ser rigorosamente monitorizadas. A emergência de novos antirretrovirais que não apresentam interações medicamentosas com os imunossupressores poderá melhorar os resultados a curto prazo. Preocupações como possível aumento de infeções oportunistas ou neoplasias, comparativamente com transplantados não-HIV, não se confirmaram com os atuais regimes de profilaxia que têm sido instituídos. A co-infeção por HCV é um fator associado a mau prognóstico, mas que se espera vir a ser uma preocupação menor no futuro, tendo em conta o aparecimento dos novos agentes terapêuticos contra este vírus.

Têm vindo a ser estabelecidos critérios bem definidos de modo a selecionar os doentes com maior benefício da terapêutica com transplante renal, tendo em conta que é uma opção limitada, devido à escassez de órgãos. A possibilidade de usar dadores de rim HIV positivos para estes receptores HIV positivos é também alvo de estudo actual, tendo em conta o benefício claro do transplante renal em relação às outras opções terapêuticas de substituição da função renal.

Em suma, nos últimos anos tem-se assistido a um progresso no conhecimento da etiopatogenia da doença, que permitirá, no futuro, um tratamento mais adequado da população infetada pelo HIV. Este progresso tem-se traduzido na minimização das diferenças de resultados entre os indivíduos infetados e não infetados, o que dá ênfase à perspectiva da infeção pelo HIV como uma doença crónica, e não como uma fatalidade.

## Bibliografia

1. Groseclose SL. HIV and AIDS--United States, 1981-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50(21):430-4.
2. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):1-22.
3. Sepkowitz KA. AIDS — The first 20 years. *N Engl J Med*. 2001;344(23):6-10.
4. UNAIDS. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. Un aids [Internet]. 2017;(June):8. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
5. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013 Nov;382(9903):1525-33.
6. Costagliola D. Demographics of HIV and aging. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):294-301.
7. Sreepada Rao TK, Filipone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984;310(11):669-73.
8. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, Wei C, Klotman ME, Klotman PE, et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2009;75(4):428-34.
9. Ellis CL. HIV associated kidney diseases: Clarifying concordance between renal failure in HIV infection and histopathologic manifestations at kidney biopsy. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(4):377-83.
10. Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2015;83(2015)(S1):32-8.
11. Mallipattu SK. The New Epidemiology of HIV-Related Kidney Disease. *J AIDS Clin Res*. 2012;01(S4):384-99.
12. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, Rahman MH, Racusen LC, Scheel PJ, et al. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol*. 2008;28(3):478-86.
13. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: Epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(3):150-60.
14. Kumar N, Perazella MA. Differentiating HIV-associated nephropathy from antiretroviral drug-induced nephropathy: a clinical challenge. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):202-11.
15. Wyatt CM, Klotman PE, Agati VD. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy. *Semin Nephrol*. 2008;28(6):513-22.
16. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Kidney Biopsy in HIV: Beyond HIV-Associated Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):504-14.
17. Lee CJ, Suh KS, Kim KH, Chang YK, Na KR, Lee KW. The clinicopathologic significance of endothelial tubuloreticular inclusions in glomerular diseases. *Ultrastruct Pathol*. 2013;37(6):386-94.
18. Wyatt CM, Meliambro K, Klotman PE. Recent Progress in HIV-Associated Nephropathy. *Annu Rev Med*. 2012;63:147-59.

19. Zhong J, Zuo Y, Ma J, Fogo AB, Jolicœur P, Ichikawa I, et al. Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68(3):1048–60.
20. Bertoldi A, De Crignis E, Miserocchi A, Bon I, Musumeci G, Longo S, et al. HIV and kidney: A dangerous liaison. *New Microbiol.* 2017;40(1):1–10.
21. Ross MJ, Fan C, Ross MD, Chu T-H, Shi Y, Kaufman L, et al. HIV-1 infection initiates an inflammatory cascade in human renal tubular epithelial cells. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(1):1–11.
22. Diana NE, Naicker S. Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:223–34.
23. Lu TC, He JC, Klotman PE. Podocytes in HIV-associated nephropathy. *Nephron - Clin Pract.* 2007;106(2):67–72.
24. Barisoni L, Mokrzycki M, Sablay L, Nagata M, Yamase H, Mundel P. Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney Int.* 2000;58(1):137–43.
25. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(1):51–61.
26. Papeta N, Sterken R, Kiryluk K, Kalyesubula R, Gharavi AG. The molecular pathogenesis of HIV-1 associated nephropathy: Recent advances. *J Mol Med.* 2011;89(5):429–36.
27. Rosenstiel PE, Chan J, Snyder A, Planelles V, D'Agati VD, Klotman PE, et al. HIV-1 Vpr activates the DNA damage response in renal tubule epithelial cells. *AIDS.* 2009 Sep;23(15):2054–6.
28. Gu L, Dai Y, Xu J, Mallipattu S, Kaufman L, Klotman PE, et al. Deletion of podocyte STAT3 mitigates the entire spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *Aids.* 2013;27(7):1091–8.
29. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Stokes MB, Segerer S, Mack M, et al. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):856–67.
30. Avettand-Fenoël V, Rouzioux C, Legendre C, Canaud G. HIV Infection in the native and allograft kidney: Implications for management, diagnosis, and transplantation. *Transplantation.* 2017;101(9):2003–8.
31. Atta MG. Diagnosis and Natural History of HIV-Associated Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(1):52–8.
32. Freedman BI, Soucie JM, Stone SM, Pegram S. Familial Clustering of End-Stage Renal Disease in Blacks With HIV-Associated Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(2):254–8.
33. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2010;40(10):1175–84.
34. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, Appel GB, Katz A, Bernhardt AJ, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int.* 2010 Oct;78(7):698–704.
35. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2882–90.
36. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of Trypanolytic ApoL1 Variants with Kidney Disease in African Americans. *Science (80- ).* 2010 Aug 13;329(5993):841–5.

37. Estrella M, Fine DM, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, et al. HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):377–80.
38. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):e96–138.
39. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int*. 2006;69(12):2243–50.
40. Lu TC, Ross M. HIV-Associated Nephropathy: A Brief Review. *Mt Sinai J Med*. 2005;(9):193–200.
41. Atta MG, Longenecker JC, Fine DM, Nagajothi N, Grover DS, Wu J, et al. Sonography as a predictor of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *J Ultrasound Med*. 2004;23(5):603-10; quiz 612-3.
42. Atta MG, Choi MJ, Longenecker JC, Haymart M, Wu J, Nagajothi N, et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J Med*. 2005 Nov;118(11):1288.e21-1288.e26.
43. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: HIV-Associated Nephropathy (HIVAN)*. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):e13–4.
44. Albaqumi M. Collapsing Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep 7;17(10):2854–63.
45. Sorli ML, Guelar A, Montero M, Gonzalez A, Rodriguez E, Knobel H. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(4):506–8.
46. Bickel M, Marben W, Betz C, Khaykin P, Stephan C, Gute P, et al. End-stage renal disease and dialysis in HIV-positive patients: Observations from a long-term cohort study with a follow-up of 22 years. *HIV Med*. 2013;14(3):127–35.
47. Kooij KW, Vogt L, Wit FWNM, Van Der Valk M, Van Zoest RA, Goorhuis A, et al. Higher Prevalence and Faster Progression of Chronic Kidney Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Middle-Aged Individuals Compared With Human Immunodeficiency Virus-Uninfected Controls. *J Infect Dis*. 2017;216(6):622–31.
48. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. *Clin Kidney J*. 2016;9(6):772–81.
49. Post FA, Campbell LJ, Hamzah L, Collins L, Jones R, Siwani R, et al. Predictors of Renal Outcome in HIV-Associated Nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1282–9.
50. Bigé N, Lanternier F, Viard JP, Kamgang P, Daugas E, Elie C, et al. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1114–21.
51. Kalayjian R, Lau B. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *Aids*. 2012;26(15):1907–15.
52. Elewa U, Sandri AM, Rizza SA, Fervenza FC. Treatment of HIV-associated nephropathies. *Nephron - Clin Pract*. 2011;118(4).
53. Lucas GM, Eustace J a, Sozio S, Mentari EK, Appiah K a, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS*. 2004;18(3):541–6.
54. Bohmart A, Burns G. Renal disease in an urban HIV population in the era prior and following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Natl Med Assoc*. 2011;103(6):513–7.

55. Abraham AG, Althoff KN, Jing Y, Estrella MM, Kitahata MM, Wester CW, et al. End-stage renal disease among HIV-infected adults in North America. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):941–9.
56. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: Changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2349–55.
57. Robert C. Kalayjian, Nora Franceschini, Samir K. Gupta, Lynda A. Szczech, Ezekiel Mupere, Ronald J. Bosch, Marlene Smurzynski and JMA. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *Aids*. 2008;22(4):481–7.
58. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, van der Horst C, Bartlett JA, Heald AE, et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol*. 2002;57(5):336–41.
59. Kalayjian RC. The Treatment of HIV-Associated Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(1):59–71.
60. European AIDS Clinical Society. EACS HIV guidelines 8.1. 2016;(October):96.
61. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):496–505.
62. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: A prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(1):e23–32.
63. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: The D:A:D Study. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1359–69.
64. Achhra AC, Nugent M, Mocroft A, Ryom L, Wyatt CM. Chronic Kidney Disease and Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals: Recent Developments. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(3):149–57.
65. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(10):563–73.
66. Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat*. 2011;2011.
67. Röling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1488–95.
68. Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19(9):953–60.
69. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int*. 2003;64(4):1462–71.
70. Eustace JA, Nuermberger E, Choi M, Scheel J, Moore R, Briggs WA. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int*. 2000;58(3):1253–60.
71. Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Top Antivir Med*. 2017;25(1).
72. Ahuja TS, Grady J, Khan S. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1889–93.



73. Trullàs J-C, Cofan F, Barril G, Martínez-Castelao A, Jofre R, Rivera M, et al. Outcome and Prognostic Factors in HIV-1–Infected Patients on Dialysis in the cART Era: a GESIDA/SEN Cohort Study the Spanish HIV Infection in Dialysis Study Group. 2011;57(4):276–83.
74. Tourret J, Tostivint I, du Montcel ST, Bragg-Gresham J, Karie S, Vigneau C, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1241–7.
75. Ahuja TS, Collinge N, Grady J, Khan S. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? *Am J Kidney Dis*. 2003;41(5):1060–4.
76. Mitchell D, Krishnasami Z, Young CJ, Allon M. Arteriovenous access outcomes in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):465–70.
77. Rao S. Human immunodeficiency virus infection in patients with end-stage renal disease. 2004;1363–4.
78. Sawinski D. Kidney transplantation for HIV-positive patients. *Transplant Rev*. 2017;31(1):42–6.
79. Degnan KO, Blumberg EA. Human Immunodeficiency Virus in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol*. 2016;36(5):405–16.
80. Wright AJ, Gill JS. Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients: Encouraging Outcomes, but Registry Data Are No Longer Enough. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2070–1.
81. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis*. 2002;4(3):144–7.
82. Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant*. 2008;8(2):355–65.
83. Kumar MSA, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, Mcalack RF, Heifets M, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int*. 2005;67(4):1622–9.
84. Xia Y, Friedmann P, Yaffe H, Phair J, Gupta A, Kayler LK. Effect of HCV, HIV and coinfection in kidney transplant recipients: Mate kidney analyses. *Am J Transplant*. 2014;14(9):2037–47.
85. Locke JE, Mehta S, Reed RD, MacLennan P, Massie A, Nellore A, et al. A National Study of Outcomes among HIV-Infected Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2222–9.
86. Sawinski D, Forde KA, Eddinger K, Troxel AB, Blumberg E, Tebas P, et al. Superior outcomes in HIV-positive kidney transplant patients compared with HCV-infected or HIV/HCV-coinfected recipients. *Kidney Int*. 2015;88(2):341–9.
87. Locke JE, Shelton BA, Reed RD, MacLennan PA, Mehta S, Sawinski D, et al. Identification of Optimal Donor–Recipient Combinations Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Positive Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2377–83.
88. Waheed S, Sakr A, Chheda ND, Lucas GM, Estrella M, Fine DM, et al. Outcomes of renal transplantation in HIV-1 associated nephropathy. *PLoS One*. 2015;10(6):1–11.
89. Lorio MA, Rosa R, Suarez JF, Ruiz P, Ciancio G, Burke GW, et al. Influence of immune activation on the risk of allograft rejection in human immunodeficiency virus-infected kidney transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2016;38(2016):40–3.
90. Locke JE, James NT, Mannon RB, Mehta SG, Pappas PG, Baddley JW, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(4):446–50.

91. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004–14.
92. Kucirka LM, Durand CM, Bae S, Avery RK, Locke JE, Orandi BJ, et al. Induction Immunosuppression and Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2368–76.
93. Suarez JF, Rosa R, Lorio MA, Morris MI, Abbo LM, Simkins J, et al. Pretransplant CD4 Count Influences Immune Reconstitution and Risk of Infectious Complications in Human Immunodeficiency Virus-Infected Kidney Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2463–72.
94. Gathogo E, Harber M, Bhagani S, Levy J, Jones R, Hilton R, et al. Impact of tacrolimus compared with cyclosporin on the incidence of acute allograft rejection in human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100(4):871–8.
95. Blumberg EA, Rogers CC. Human immunodeficiency virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(SUPPL.4):169–78.
96. Van Maarseveen EM, Crommelin HA, Mudrikova T, Van Den Broek MPH, Van Zuilen AD. Pretransplantation pharmacokinetic curves of tacrolimus in HIV-infected patients on ritonavir-containing cART: A pilot study. *Transplantation*. 2013;95(2):397–402.
97. Pulzer A, Seybold U, Schönermarck U, Stangl M, Habicht A, Bogner JR, et al. Calcineurin inhibitor dose-finding before kidney transplantation in HIV patients. *Transpl Int*. 2013;26(3):254–8.
98. van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug–Drug Interactions Between Antiretroviral and Immunosuppressive Agents in HIV-Infected Patients After Solid Organ Transplantation: A Review. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(10):568–81.
99. Locke JE, Reed RD, Mehta SG, Durand C, Mannon RB, MacLennan P, et al. Center-Level Experience and Kidney Transplant Outcomes in HIV-Infected Recipients. *Am J Transplant*. 2015;15(8):2096–104.
100. Canaud G, Dejucq-Rainsford N, Avettand-Fenoel V, Viard J-P, Anglicheau D, Bienaime F, et al. The Kidney as a Reservoir for HIV-1 after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):407–19.
101. Stock PG, Barin B, Hatano H, Rogers RL, Roland ME, Lee TH, et al. Reduction of HIV persistence following transplantation in HIV-infected kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(5):1136–41.
102. Mazuecos A, Fernandez A, Zarraga S, Andres A, Rodriguez-Benot A, Jimenez C, et al. High incidence of delayed graft function in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2013;26(9):893–902.
103. Vicari AR, Spuldaro F, Sandes-Freitas T V., Cristelli MP, Requião-Moura LR, Reusing JO, et al. Renal transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients: a case–control study from the Brazilian experience. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(5):730–40.
104. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(4):753–60.
105. Wearne N, Okpechi IG. HIV-associated renal disease – an overview. *Clin Nephrol*. 2016;86(S1):41–7.
106. Boyarsky BJ, Hall EC, Singer AL, Montgomery RA, Gebo KA, Segev DL. Estimating the potential pool of HIV-infected deceased organ donors in the United States. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1209–17.

107. Ambaraghassi G, Cardinal H, Corsilli D, Fortin C, Fortin MC, Martel-Laferrière V, et al. First Canadian case report of kidney transplantation From an HIV-positive donor to an HIV-positive recipient. *Can J Kidney Heal Dis*. 2017;4:1–6.
108. Lee DH, Malat GE, Bias TE, Harhay MN, Ranganna K, Doyle AM. Serum creatinine elevation after switch to dolutegravir in a human immunodeficiency virus–positive kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(4):625–7.
109. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. HIV-Positive–to–HIV-Positive Kidney Transplantation — Results at 3 to 5 Years. *N Engl J Med*. 2015;372(7):613–20.
110. Richterman A, Blumberg E. The Challenges and Promise of HIV-Infected Donors for Solid Organ Transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(4).